

Reference (3)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-2665

(P2001-2665A)

(43) 公開日 平成13年1月9日(2001.1.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
C 0 7 D 277/56		C 0 7 D 277/56	4 C 0 3 3
A 6 1 K 31/426		A 6 1 K 31/426	4 C 0 6 3
	31/4439	31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/10	1 0 3	A 6 1 P 9/10	1 0 3
29/00		29/00	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-173919

(22) 出願日 平成11年6月21日(1999.6.21)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 佐藤 正和

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 石井 孝明

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造

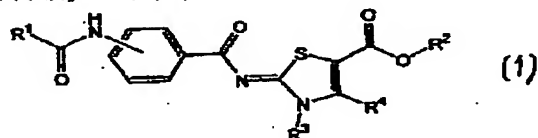
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾリン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

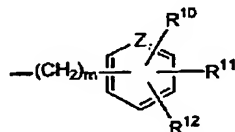
【課題】 優れたVCAM-1とVLA-4の接着阻害作用を有する、新規チアゾリン誘導体を提供すること。

【解決手段】 式(1)

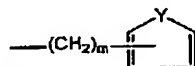


基を示し、R²は、水素原子又はアルキル基を示し、R³、R⁴はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルメチル基、シクロアルキルエチル基、フェニル基又はフェニルアルキル基を示す。】で表されるチアゾリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[式中、R¹は



(式中、mは0又は1を示し、Zは窒素又はCHを示す。) および



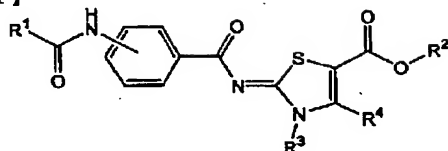
(式中、Yは酸素、硫黄、-NCH₃又はNHを示す。) アルキル基、シクロアルキル基又はアダマンチル

1

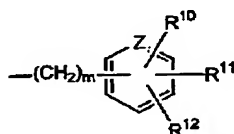
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】

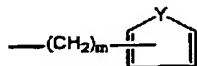
【式中、R¹は式

【化2】



(式中、mは0又は1を示し、Zは窒素原子又はCHを示し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、同一もしくは相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、炭素原子数1～3個のアルキル基の1個もしくは2個で置換されたアミノ基、水酸基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換された炭素数1～3個のアルキル基、炭素原子数1～5個のアルコキシ基、フェニル基又はカルボキシ基を示す。)にて表される基、式

【化3】



(式中、mは前記と同意義であり、Yは酸素原子、硫黄原子、-NCH₃又はNHを示す。)にて表される基、炭素原子数1～14個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基又はアダマンチル基を示し、R²は、水素原子又は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、R³、R⁴は、同一もしくは相異なって炭素原子数1～14個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基、炭素原子数4～7個のシクロアルキルメチル基、炭素原子数5～8個のシクロアルキルエチル基、フェニル基又は炭素原子数7～10個のフェニルアルキル基を示す。)にて表されるチアゾリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、白血球の接着及び移動の阻害剤並びに細胞接着分子のアンタゴニストとしての新規チアゾリン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】様々な炎症組織に発現している細胞接着因子であるVCAM-1と、リンパ球、単球、好酸球等の細胞表面に発現しているVLA-4との結合により、これらの細胞の組織内への浸潤が促され、炎症反応の増悪及び慢性化が引き起こされることが知られている(Cardiovasc. Res., 1996; 32: 733)。このため、

2

VCAM-1とVLA-4の接着を阻害する化合物は、様々な炎症性疾患の治療に有効であると考えられている(J. Clin. Invest., 1993; 92: 538, Clin. Exp. Allergy, 1998; 28: 1518, Lab. Invest., 1991; 64: 313)。VCAM-1とVLA-4の接着を阻害する化合物としてはWO96-22966に開示されているが、作用が十分でない。

【0003】

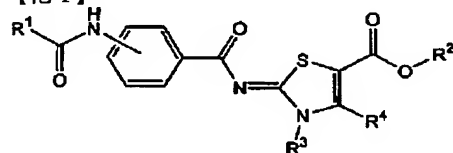
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたVCAM-1とVLA-4の接着阻害作用を有する、新規チアゾリン誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意検討した結果、ある種のチアゾリン誘導体が前記課題を達成できることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、式

【0005】

【化4】

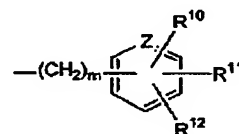


(1)

【0006】【式中、R¹は式

【0007】

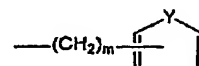
【化5】



【0008】(式中、mは0又は1を示し、Zは窒素原子又はCHを示し、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は、同一もしくは相異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素原子数1～5個のアルキル基、ニトロ基、アミノ基、炭素原子数1～3個のアルキル基の1個もしくは2個で置換されたアミノ基、水酸基、シアノ基、1～3個のハロゲンで置換された炭素数1～3個のアルキル基、炭素原子数1～5個のアルコキシ基、フェニル基又はカルボキシ基を示す。)にて表される基、式

【0009】

【化6】



【0010】(式中、mは前記と同意義であり、Yは酸素原子、硫黄原子、-NCH₃又はNHを示す。)にて表される基、炭素原子数1～14個のアルキル基、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基又はアダマンチル基を示し、R²は、水素原子又は炭素原子数1～5個のアルキル基を示し、R³、R⁴は、同一もしくは相異なって炭素原子数1～14個のアルキル基、炭素原子数3～6

10

20

30

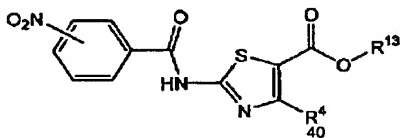
40

50

個のシクロアルキル基、炭素原子数4～7個のシクロアルキルメチル基、炭素原子数5～8個のシクロアルキルエチル基、フェニル基又は炭素原子数7～10個のフェニルアルキル基を示す。]で表されるチアゾリン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

【0011】本発明において、それ自体又はある基の一部として用いられる「アルキル基」とは、直鎖又は分枝鎖状のアルキル基のものであり、炭素原子数1～5個のものとしては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、第3ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などを挙げることができ、炭素原子数1～14個のものとしては上記のほか、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、テトラデシル基などを挙げることができる。また、炭素原子数3～6個のシクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

「炭素原子数1～3個のアルキル基の1個もしくは2個で置換されたアミノ基」とは、好ましくはメチル基で置換されたアミノ基であり、さらに好ましくはジメチルアミノ基である。「1～3個のハロゲンで置換された炭素数1～3個のアルキル基」とは、好ましくはフッ素原子で置換されたアルキル基であり、さらに好ましくはフッ素原子で置換されたメチル基であり、もっとも好ましくはトリフルオロメチル基である。炭素原子数1～5個のアルコキシ基とは、直鎖状又は分枝鎖状のものであり、好ましくはメトキシ基、エトキシ基である。炭素原子数7～10個のフェニルアルキル基とは、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などである。式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩である。それらは、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩などである。



【0021】(式中、 R^4 及び R^{13} は前記と同意義である。)で表わされる化合物の特開平8-119953に記載された方法、すなわち、 R^3-X (式中、 X はハロゲン原子を示し、 R^3 は前記と同意義である。)で表わされるハロゲン化合物などのアルキル化剤を塩基の存在下反応させることによって下記式(e)、

【0022】

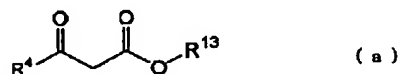
【化11】

【0012】

【発明の実施の形態】本発明化合物は以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、本発明化合物は、たとえば、Org.Synth.Coll.,第7巻、第359頁に記載された方法によって得た下記式(a)

【0013】

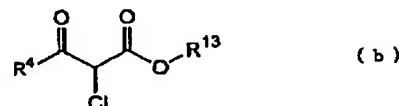
【化7】



【0014】(式中、 R^4 は前記と同意義、 R^{13} は水素原子以外の R^2 を示す。)で表わされる化合物と塩化スルフリルを無溶媒中で0℃から20℃で反応させて得た下記式(b)

【0015】

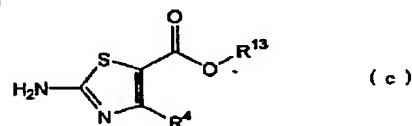
【化8】



【0016】(式中、 R^4 及び R^{13} は前記と同意義である。)で表わされる化合物を溶媒中でチオ尿素と反応させることによって下記式(c)

【0017】

【化9】

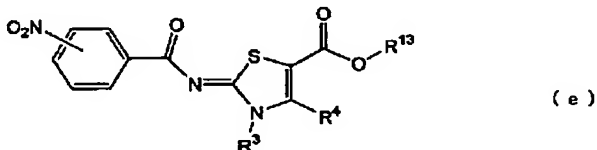


【0018】(式中、 R^4 及び R^{13} は前記と同意義である。)で表わされるチアゾール誘導体あるいはその塩を得る。

【0019】次に、式(c)で表わされる化合物あるいはその塩を塩基の存在下でニトロベンゾイルクロリドと反応させることによって得た下記式(d)

【0020】

【化10】



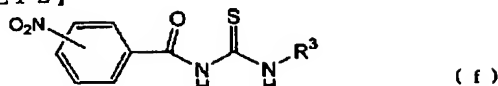
【0023】(式中、 R^3 、 R^4 及び R^{13} は前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。

【0024】式(e)で表わされる化合物は、別法として以下に示す方法によって製造することもできる。すなわち、例えばOrg.Synth.Coll.,第3巻、第735頁に記

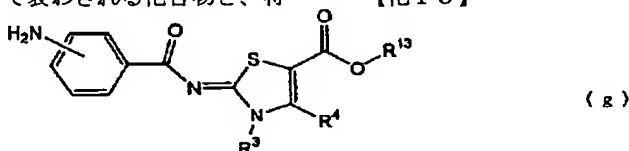
載された方法によって得た下記式 (f)

【0025】

【化12】



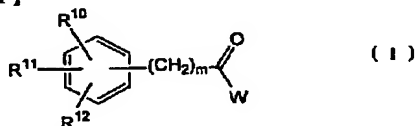
【0026】(式中、R³は前記と同意義である。)で表わされる化合物を式(b)で表わされる化合物と、特



【0029】(式中、R³、R⁴及びR¹³は前記と同意義である。)で表わされる化合物を得る。次にこの化合物を下記式(1)

【0030】

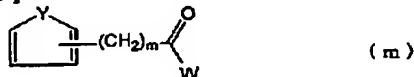
【化14】



【0031】(式中、m、R¹⁰、R¹¹及びR¹²は前記と同意義であり、Wは水酸基又はハロゲン原子を示す。)で表わされる化合物、又は下記式(m)

【0032】

【化15】



【0033】(式中、m、W及びYは前記と同意義である。)で表わされる化合物と、アミド結合を形成する一般的方法によりアミド化して、R²が炭素原子数1から5個のアルキル基である本発明化合物に導くことができる。

【0034】R²が水素原子である本発明化合物は、R²が炭素原子数1から5個のアルキル基である本発明化合物から、エステル加水分解によって得ることができる。エステルの加水分解はアルカリ処理、鉱酸、有機酸処理等の一般的な方法を用いることができる。上記の反応で塩基を用いる場合の塩基としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、ジメチルナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、第3ブチルカリウム等のアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を用いることができ、鉱酸とは例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸等であり、有機酸とは例えば酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等である。反応溶媒としては、水、メ

開平8-119953に記載された方法で反応させることによって、式(e)で表わされる化合物を得ることができる。

【0027】次に、式(e)で表わされる化合物を通常用いられる方法で通常用いられる還元方法によって還元して下記式(g)、

【0028】

【化13】

タノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3ブチルアルコール等のアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸等の反応に不活性な溶媒を用いることができる。

20 【0035】

【発明の効果】このようにして得た式(1)の化合物は、血管内皮細胞上のVCAM-1とVLA-4を発現する細胞との接着阻害作用を有する。従って、本発明化合物は動脈硬化症や、種々の急性、及び慢性炎症性疾患の予防、及び治療剤として用いることができる。

【0036】この目的のためには、式(1)の化合物を常用の増量剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって経口薬、又は注射剤として調製することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

30

【0037】

【実施例】以下、実施例をあげて本発明を更に詳細に説明する。

実施例1

3-イソペンチル-4-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ]-3H-チアゾリン-5-カルボン酸の合成

(1) チオシアン酸アンモニウム(45.6g)のアセトン(700ml)溶液に、4-ニトロベンゾイルクロリド(111.3g)を加え、室温で30分間攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮して4-ニトロベンゾイルイソチオシアネート(122.5g)を得た。

【0038】(2) 4-ニトロベンゾイルイソチオシアネート(20.8g)とトルエン(300ml)の混合物に、イソamilアミン(11.6ml)を加えて10分間加熱還流した。この混合物に2-クロロアセト酢酸エチル(27.6ml)を加えて、反応で生じる水を除きながら3時間加熱還流した。反応混合物を放冷した後析出した結晶を濾過し、トルエンで洗浄して黄色針状晶

50

の3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル(29.6g)を得た。

融点 166~167℃。

【0039】(3) 3-イソペンチル-4-メチル-2-(4-ニトロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル(2.0g)をエタノール(100ml)に溶解し、ギ酸アンモニウム(1.8g)と10%パラジウム炭素(0.2g)を加え、室温で1時間30分攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して、黄色粉末の2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-イソペンチル-4-メチル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル(1.9g)を得た。

融点 200.0~201.0℃(分解)。

【0040】(4) 2-(4-アミノベンゾイルイミノ)-3-イソペンチル-4-メチル-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル(1.9g)を塩化メチレン(100ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.76ml)と3-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(1.1g)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、

溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルで再結晶し、無色針状晶の3-イソペンチル-4-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ]-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル(2.1g)を得た。

融点 228.5~230.0℃。

【0041】(5) 3-イソペンチル-4-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ]-3H-チアゾリン-5-カルボン酸エチル(2.1g)をテトラヒドロフラン(以下THFと略す)(20ml)とメタノール(20ml)の混合溶媒に溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液(7.3ml)を加え、20分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、7%クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルで再結晶し標題化合物(表1中の化合物1)を得た。

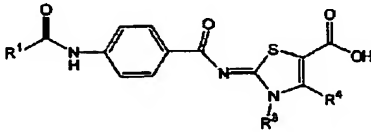
【0042】実施例2

実施例1と同様の操作を行ない、表1に示す化合物を得た。

【0043】

【表1】

表1

					
化合物番号	R1	R3	R4	性状	融点
1	3-(trifluoromethyl)phenyl	i-Pen	Me	黄色粉末	227.0~228.0
2	3-(trifluoromethyl)phenyl	n-Hex	Me	淡黄色粉末	221.0~223.0
3	3-(trifluoromethyl)phenyl	n-Pen	Me	淡黄色粉末	223.0~225.0
4	3-(trifluoromethyl)phenyl	c-Hex	Me	黄色粉末	223.0~226.0
5	3-Pyridyl	i-Pen	Me	褐色粉末	185.0~186.0
6	4-Pyridyl	i-Pen	Me	黄色粉末	186.0~188.0
7	2-Pyridyl	i-Pen	Me	黄色粉末	247.0(分解)

【0044】実施例3

4-イソブチル-3-メチル-2-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ベンゾイルイミノ]-3H-チアゾリン-5-カルボン酸の合成

(1) イソバレロイル酢酸メチル(21.1g)に塩化スルフリル(11.3ml)を0℃で15分かけて滴下した。室温に昇温して1時間攪拌した後、減圧して溶存する気体を除去した。次に、エタノール(200ml)及びチオ尿素(11.2g)を加え、2時間半加熱還流した。エタノールを減圧下留去した後、水及びアンモニア水を加え、生じた沈殿物を濾取した。これを水で洗浄して淡黄色粉末の2-アミノ-4-イソブチルチアゾ-

ル-5-カルボン酸メチル(22.4g)を得た。

融点 161.0~164.0℃。

【0045】(2) 2-アミノ-4-イソブチルチアゾル-5-カルボン酸メチル(21.4g)をピリジン(150ml)に溶解し、4-ニトロベンゾイルクロリド(17.7g)を加え室温で1時間攪拌した。減圧下ピリジンを留去した後、1規定塩酸を加え生じた沈殿物を濾取した。これを1規定塩酸及び水で洗浄して、淡黄色粉末の4-イソブチル-2-(4-ニトロベンズアミド)チアゾル-5-カルボン酸メチル(34.2g)を得た。

融点 218.0~219.0℃(分解)。

【0046】(3) 60%油性水素化ナトリウム(4.0 g)のDMF(300 ml)懸濁液に0℃で、4-メチル-2-(4-ニトロベンズアミド)チアゾール-5-カルボン酸メチル(33.0 g)を加え、室温まで徐々に昇温しながら1時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(5.6 ml)加え、1時間攪拌した。ヨウ化メチル(5.6 ml)加え、さらに1時間攪拌した。反応混合物を氷片を含む1規定塩酸にかけ、生じた沈殿を濾取した。これを水、ヘキサン及びトルエンで洗浄して、橙色粉末の4-イソブチル-3-メチル-2-(4-ニ

トロベンゾイルイミノ)-3H-チアゾリン-5-カル

ボン酸メチル(29.9 g)を得た。

融点 235.0~236.0℃。

【0047】(4) 上記(3)で得た化合物を用いて、実施例1の(3)~(5)と同様の操作を行ない標題化合物(表2中の化合物9)を得た。

【0048】実施例4

実施例3と同様の操作を行ない、表2に示す化合物を得た。

【0049】

【表2】

表2

化合物番号	R1	R3	R4	性状	融点
8	3-(trifluoromethyl)phenyl	i-Hex	Me	淡黄色粉末	230.0-231.0
9	3-(trifluoromethyl)phenyl	Me	i-Bu	淡黄色粉末	216.0-217.0
10	3-(trifluoromethyl)phenyl	Me	i-Pen	無色粉末	212.0-214.0
11	3-(trifluoromethyl)phenyl	n-Hep	Me	黄色粉末	204.0-205.0
12	3-(trifluoromethyl)phenyl	i-Hep	Me	無色粉末	231.0-231.5
13	Me	i-Hex	Me	無色粉末	261.0-262.0
14	3-Pyridyl	i-Hex	Me	褐色粉末	249.0-250.0
15	4-Pyridyl	i-Hex	Me	黄色粉末	220.0-221.0
16	2-Pyridyl	i-Hex	Me	無色粉末	241.0-243.0

【0050】以下、試験例を挙げて式(I)の化合物のVCAM-1とVLA-4との結合阻害作用を説明する。

【0051】試験例

(1) ヒトリコンビナント可溶性VCAM-1蛋白(フナコシ)を、牛血清アルブミン溶液(50 mM重曹水中の10 μg/ml)に、1 μg/mlになるように溶解させた。この溶液を平底96ウエルプレート(Linbro TiterTech)に、1ウエルあたり100 μlずつ分注し、4℃で一昼夜インキュベートした。各々のウエル内の溶液を除去した後、1%BSA/PBSパッファーに置換し、37℃で1時間インキュベートしてブロッキングを行った後、TBS溶液(24 mMのTris-HCl、137 mMのNaCl、2.7 mMのKCl、0.1%のBSA、2 mMのglucose)で1回洗浄した。

【0052】(2) 文献(J. Exp. Med., 1992; 176: 99.)に記載された方法に従って蛍光標識したRamos細胞(ATCC)を、2 mMのMnCl₂を含むTBS溶液に懸濁させた。

【0053】(3) 被験薬のジメチルスルホキシド溶液をTBS溶液を用いて規定の濃度に希釈して得た溶液を、(1)で調製したプレートに1ウエルあたり50 μl加えた。続いてこれに(2)で調製した懸濁液を1ウエルあたり50 μl(細胞数2×10⁵)加え、5%CO₂インキュベーター中37℃で45分間インキュベートした後、TBS溶液で5回洗浄した。

【0054】(4) プレートに接着した細胞を1%NP-40で可溶化し、蛍光プレートリーダー(ミリポア)で蛍光強度を測定することによって、プレート上に残存するRamos細胞数を測定し、被験薬による細胞接着の阻害率を算出した。被験薬の種類の濃度での阻害率から、50%接着阻害する濃度(IC₅₀値)を算出した。α4インテグリンモノクローナル抗体HP1/2をVCAM-1/VLA-4結合阻害の陽性対照として用いた。

【0055】(5) 本発明化合物のIC₅₀値を算出した結果、化合物1が2.3 μMであった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

タームコード(参考)

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 417/12

F ターム(参考) 4C033 AD03 AD16 AD17

4C063 AA01 BB09 CC62 CC75 CC92

DD04 DD12 DD62 EE01

4C086 AA02 AA03 BC82 GA08 MA01

NA14 ZA45 ZB02 ZB11 ZB21